

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München

(Direktor: Prof. Dr. med. Dr.h.c. O. Braun-Falco)

Resistenzverhalten von *Neisseria gonorrhoeae*
bei wiederholter Exposition gegenüber
subinhibitorischen Konzentrationen von
Penicillin G, Cefotiam, Ceftizoxim und
Rifampicin in flüssigem Medium

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Bernhard Beckenkamp
aus Neukirchen/Inn

München 1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554620_0025

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München

(Direktor: Prof. Dr. med. Dr.h.c. O. Braun-Falco)

Resistenzverhalten von *Neisseria gonorrhoeae*
bei wiederholter Exposition gegenüber
subinhibitorischen Konzentrationen von
Penicillin G, Cefotiam, Ceftizoxim und
Rifampicin in flüssigem Medium

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Bernhard Beckenkamp
aus Neukirchen/Inn

München 1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. O. Braun-Falco

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. E.-R. Weissenbacher

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dr. med. habil H. C. Korting

Dekan:

Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung:

09.07.1986

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
2	MATERIAL UND METHODEN	3
2.1.	Untersuchungsmaterial	3
2.2.	Methoden	3
2.2.1.	Bestimmung der minimalen Hemm- konzentration im Agar- und Bouilliondilutionstest	4
2.2.2.	Ermittlung der minimalen Hemm- konzentration unter wiederholter Passagierung	4
3	ERGEBNISSE	6
3.1.	Auswertung der einzelnen Antibiotika bzw. Antibiotikagruppen	6
3.1.1.	Rifampicin	6,7
3.1.2.	Penicillin G	8
3.1.3.	Cephalosporine	9
3.2.	Zusammenfassung und vergleichende Auswertung	10
3.3.	Verhalten der Resistenz in antibiotikafreien Medien	10
4	DISKUSSION	11
4.1.	Vergleich der Wertigkeit von Resistenzsteigerungsversuchen in Bouillion und auf festen Medien	11
4.2.	Korrelation von Resistenzsteigerung in vitro und in vivo	12

4.3.	Schlußfolgerungen	13
5	ZUSAMMENFASSUNG	14
6	LITERATUR	15

1 EINLEITUNG

Eine erfolgreiche Behandlung der Gonorrhö ist erst seit Einführung der antimikrobiellen Chemotherapie möglich.

Schon bei der Einführung der Sulfonamide als ersten erfolgversprechenden Gonorrhö-Therapeutika hat sich aber rasch das Problem der Resistenzsteigerung von *Neisseria gonorrhoeae* (≙ N.go) gestellt.

So wurde die Sulfonamid-Behandlung sogar binnen weniger Jahre weitestgehend unwirksam (6).

Auch bei der Einführung von Antibiotika in die Gonorrhöbehandlung mußten zum Teil entsprechende Erfahrungen gemacht werden, so bei der Einführung des Streptomycins (1).

Anders als bei den vorgenannten Chemotherapeutika gab es im Zusammenhang mit der Penicillin-Therapie der Gonorrhö über Jahrzehnte hinweg keine Resistenzprobleme. Eine chromosomale Resistenzsteigerung von N.go. zeigte sich erstmals in Untersuchungen aus dem Jahre 1958 (18).

Diese Entwicklung hat sich in den letzten Jahren erneut akzentuiert (10). Ein zusätzliches zentrales Problem in der Gonorrhö-Therapie mit Penicillin stellt im übrigen das Auftreten von Resistenzplasmiden dar (2,17). Bereits bei der Einführung des Penicillins in die Gonorrhö-Therapie wurden Untersuchungen angestellt mit dem Ziel, über eine mögliche Resistenzsteigerung unter breiter Anwendung Prognosen aufstellen zu können (3,14).

Diese Untersuchungen ließen erwarten, daß unter Penicillin nur sehr langsam - wenn überhaupt - mit chromosomalen Resistenzproblemen zu rechnen sein sollte.

Diese Prognose hat sich in den folgenden Jahren auch weitgehend bestätigt. Im übrigen ist in diesem Zusammenhang erwähnenswert, daß entsprechende Untersuchungen auch mit Streptomycin angestellt wurden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen, die auf die Möglichkeit einer schnellen Resistenzsteigerung hindeuteten, wurden bei der klinischen Einführung von Streptomycin in den 40iger Jahren aber nicht berücksichtigt (1).

Nachdem nun die neuen Cephalosporine sich bei der Behandlung der Gonorrhö zunehmend als hochwirksam erweisen (11,12), stellt sich die Frage der breiten Anwendung dieser Antibiotikaklasse im klinischen Alltag. Vor dieser breiten Anwendung sollte aber auf Grund der vorgenannten Erfahrung geklärt werden, inwieweit bei der Exposition von N.go. gegenüber den neuen Cephalosporinen mit einer Resistenzsteigerung zu rechnen wäre.

Zu diesem Zwecke wurde eine Untersuchungsmethode in flüssigem Medium (16) modifiziert und weiterentwickelt. Diese Untersuchung wurde durchgeführt in Ergänzung zu einer Untersuchung auf festen Medien, wie sie kürzlich von Korting und Mitarbeitern 1984 (13) publiziert wurde.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1. Untersuchungsmaterial

Für die vorliegenden Untersuchungen wurden 5 Gonokokkenstämme eingesetzt, die in jüngster Zeit aus klinischem Material isoliert worden waren und eine unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber Penicillin G aufwiesen. Zu Vergleichszwecken handelte es sich um die gleichen Stämme, die in parallelen Untersuchungen mit festen Medien herangezogen wurden (13).

2.2. Methoden

Vor Beginn der eigentlichen Untersuchungen mußte in einem Vorversuch geprüft werden, welche von den wenigen und bisher selten angewandten Methoden der Gonokokkenkultivierung im Bouillion für die vorliegende Untersuchung am geeignetsten ist.

Zunächst wurde das Medium von Morse und Mitarbeitern (15) herangezogen, dabei zeigte sich aber ein für Untersuchungen der antimikrobiellen Wirkung zu geringes Bakterienwachstum.

Bei weiteren Untersuchungen zeigte es sich jedoch, daß durch zusätzliches Schütteln der Medien - einem Vorschlag von Brookes und Heden (4) in Zusammenhang mit einem anderen Medium folgend - hinreichendes Bakterienwachstum zu erzielen war. Die Gonokokkenkulturen wurden im Verlauf der weiteren Untersuchungen jeweils 18 Stunden lang bei 36°C in einem Wasserbad-schüttler (Type 3047, Firma Koettermann, Haenigsen, FRG) mechanisch bewegt.

2.2.1. Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration im Agar- und Bouilliondilutionstest

Mit Hilfe des Agar- und parallel dazu des Bouilliondilutionstests wurden die anfänglichen Werte der minimalen Hemmkonzentration ($\hat{=}$ MHK) der 5 Gonokokkenstämme gegenüber Rifampicin, Penicillin G, Cefotiam und Ceftizoxim bestimmt.

Für den Bouilliondilutionstest wurde eine Gonokokkeneinsaat von ungefähr $3 \times 10,000$ Zellen/ μ l verwendet. Um immer wieder eine gleichwertige Einsaat dieser Dichte zu erreichen, wurde der Versuchsablauf folgendermaßen gestaltet:

Mit dem Photometer (Bausch und Lomb, Chicago, I 11.) wurde bei einer Wellenlänge von 500nm eine Gonokokkensuspension auf eine Dichte von 0,15 eingestellt, was einer Einsaat von 10,000 Zellen/ μ l entspricht.

Diese Suspension wurde über Nacht inkubiert, anschließend auf eine Extinktion von 0,3 (entsprechend $3 \times 100,000$ Zellen/ μ l) eingestellt und dann 1:10 weiterverdünnt, so daß eine Suspension von $3 \times 10,000$ Zellen/ μ l zur Verfügung stand.

Diese Suspensionen wurden verschiedenen Konzentrationen der oben genannten Antibiotika ausgesetzt und zwar so, daß eine geometrische Reihe von Antibiotikakonzentrationen mit dem Faktor 2 entstand (0,125; 0,25; 0,5; .. (μ g/ml

2.2.2. Ermittlung der minimalen Hemmkonzentration unter wiederholter Passagierung

Nach Inkubation über Nacht wurden diejenigen Gonokokken für weitere Transfers verwendet, welche bis zur höchsten subinhibitorischen Antibiotikakonzentration gewachsen waren, d.h. der Konzentration, die der Konzentration

am nächsten liegt, bei welcher kein Bakterienwachstum mehr zu beobachten war.

Dieses Verfahren wurde so lange fortgesetzt bis jeder N.go.-Stamm 25mal den verschiedenen subinhibitorischen Konzentrationen eines jeden Antibiotikums ausgesetzt war.

Parallel dazu wurden dieselben Stämme ohne jeden Antibiotikazusatz dem Vorgang ausgesetzt.

Am Ende des Versuchs wurden nicht nur die MHK-Werte der Gonokokken in der Bouillion bestimmt, sondern genau wie anfangs auch auf festen Nährböden.

Anschließend wurden diese Gonokokken-Stämme 5 mal ohne Antibiotikazusatz diesem Verfahren unterzogen und erneut die MHK-Werte bestimmt.

3 ERGEBNISSE

3.1. Auswertung der einzelnen Antibiotika bzw. Antibiotikagruppen

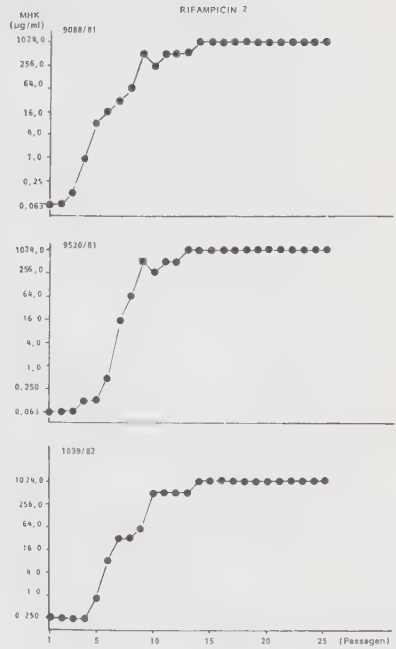
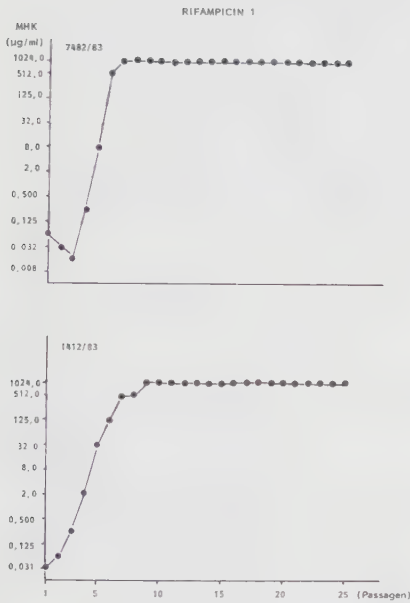
3.1.1. Rifampicin

Während der 25 Passagen im flüssigen Rifampicin-Medium entwickelten die 5 N.go.-Stämme eine vollständige Rifampicin-Resistenz. Nach 7-14 Versuchstagen erreichten die MHK-Werte ihren höchsten bestimmbaren Wert: eine Konzentration von 1024 $\mu\text{g/ml}$, d.h. vollständige Resistenz (höhere Rifampicin-Konzentrationen waren wegen fehlender Löslichkeit nicht erreichbar).

Eine Resistenz in Bezug auf klinische Bedingungen ($\text{MHK} \geq 2,0 \mu\text{g/ml}$) entwickelte sich nach 2-7 Tagen (20). Häufig wurde ein sehr rasches Ansteigen der Resistenz nach nur einem Transfer beobachtet; bis zu 6 Konzentrationsstufen wurden übersprungen (facultative one-step type der Resistenzsteigerung, Fig. 1) (21).

Das geometrische Mittel der Empfindlichkeit gegenüber Rifampicin stieg von 0,073 auf 1024 $\mu\text{g/ml}$ an, während Subkulturen ohne Antibiotikazusatz im Mittel nur auf MHK-Werte von 0,165 $\mu\text{g/ml}$ anstiegen.

So stieg die Resistenz der Gonokokken bei 25maliger Passage in subinhibitorischen Rifampicin-Lösungen um den Faktor 14027. Zieht man davon die Resistenzsteigerung ab, die durch alleiniges Anlegen von Subkulturen ohne Antibiotikazusatz eintritt, so erhält man immer noch einen Faktor von 6206.



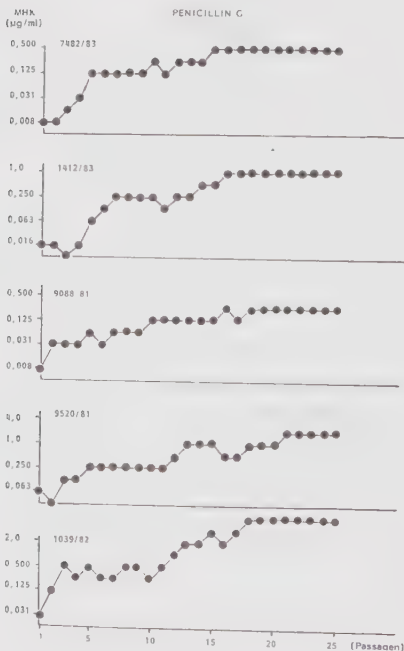
Figur 1: Resistenzverhalten von N.go. bei wiederholter in vitro Exposition gegenüber subinhibitorischer Konzentration von Rifampicin

3.1.2. Penicillin G

Die 25malige Passage in Gegenwart maximaler subinhibitorischer Beta-Lactam-Antibiotikakonzentrationen führte dagegen nie zu hoher Resistenz (Fig. 2).

Mit Penicillin G erreichten 3 Stämme (1412/83; 9520/81; 1039/82) relative Resistenz in klinischer Hinsicht ($\text{MHK} \geq 1 \mu\text{g/ml}$) (5).

Das geometrische Mittel aller MHK-Werte stieg von 0,018 auf $1,148 \mu\text{g/ml}$ (im Gegensatz zur Kontrollgruppe, die von 0,018 auf $0,055 \mu\text{g/ml}$ anstieg), d.h. um den Faktor 64 (21).

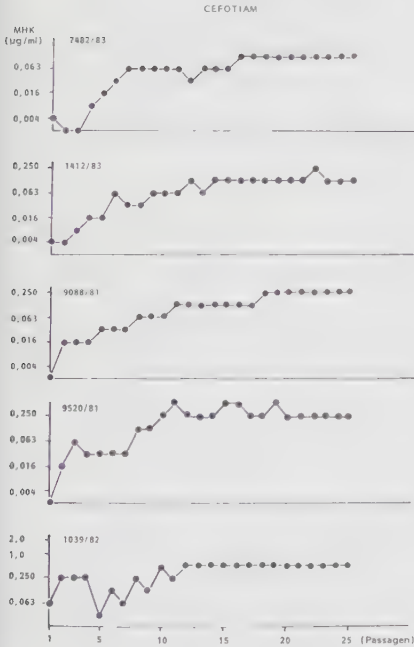


Figur 2:
Resistenzverhalten
von N.go. bei wieder-
holter in vitro Ex-
position gegenüber
subinhibitorischer
Konzentration von
Penicillin G

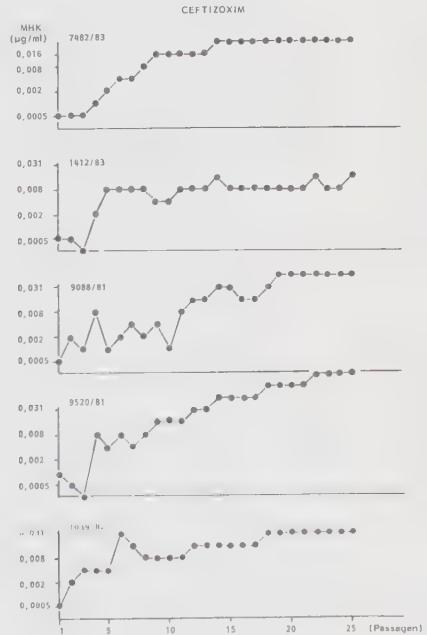
3.1.3. Cephalosporine

Neder eine relative noch eine absolute Resistenz wurde gegenüber den neuen Cephalosporinen erreicht. Bei Cefotiam stieg das geometrische Mittel der MHK-Werte von 0,052 auf 0,2 (0,1) $\mu\text{g/ml}$, d.h. um den Faktor 39 (20) (Fig. 3).

Die entsprechenden Daten für Ceftizoxim: Anstieg von 0,00057 auf 0,048 $\mu\text{g/ml}$ (0,0022), d.h. um den Faktor 84 (22) (Fig. 4).



Figur 3:
Resistenzverhalten von N.go.
bei wiederholter in vitro
Exposition gegenüber subinhi-
bitorischer Konzentration von
Cefotiam



Figur 4:
Resistenzverhalten von N.go.
bei wiederholter in vitro
Exposition gegenüber subinhi-
bitorischer Konzentration von
Ceftizoxim

3.2. Zusammenfassung und vergleichende Auswertung

Eine Analyse der Daten mit Hilfe des t-Tests für verbundene Paare zeigte, daß der Resistenzanstieg gegenüber Rifampicin signifikant höher war als gegenüber jedem der Beta-Lactam-Antibiotika ($p \leq 0,05$).

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Cephalosporinen und Penicillin G konnte dagegen nicht festgestellt werden.

3.3. Verhalten der Resistenz in antibiotikafreien Medien

Bei wiederholter Passagierung der resistenzgesteigerten Stämme (5 fache Subkultivierung) in Abwesenheit jeglicher Antibiotika wurde kein Absinken der ursprünglich erreichten MHK-Werte festgestellt.

4 DISKUSSION

Die MHK-Bestimmung in Bouillion ist bei vielen Bakterienarten keineswegs ungewöhnlich - genauso wenig wie Versuche, die durch wiederholte Transfers in Gegenwart von subinhibitorischen Antibiotikakonzentrationen die Möglichkeit der Resistenzsteigerung überprüfen (16). Antimikrobielle Resistenztests mit N.go. wurden bisher aber nur auf festen Medien durchgeführt (Agar-Dilutionsverfahren) (19). Will man nun auch bei Gonokokken in diesem Zusammenhang auf flüssige Medien zurückgreifen, so bedarf es zunächst der Etablierung entsprechender Methoden.

-1. Vergleich der Wertigkeit von Resistenzsteigerungsversuchen in Bouillion und auf festen Medien

Beim Agar-Dilutionstest ist es um immer qualitativ und quantitativ entsprechende Einsaaten zu erhalten, notwendig, die Bakterien in einem zwischengeschalteten Schritt ohne Antibiotikazusatz zu vermehren (13). So folgt auf jeden Schritt der Exposition gegenüber subinhibitorischer Antibiotikumkonzentration ein Schritt, bei dem kein Antibiotikum einwirkt. Bei diesem kommt es vermutlich im Wesentlichen zu einer Selektion unter einem anderen Aspekt als dem der Antibiotikumresistenz. Vor diesem Hintergrund erscheint es sinnvoll, wie in der vorliegenden Arbeit geschehen, die Versuche zur Resistenzsteigerung auch bei Gonokokken in flüssigem Medium durchzuführen.

Derartige Untersuchungen hatten zur Voraussetzung, daß Gonokokken zuverlässig in einem derartigen System vermehrt werden können. Dazu hat sich die Kombination des

Mediums von Hafiz und McEntegart (8) mit dem Schütteln im Sinne von Brookes und Heden bewährt (4).

4.2. Korrelation von Resistenzsteigerung in vitro und in vivo

Bei der vorliegenden Untersuchung zeigte es sich, daß bei wiederholter Exposition gegenüber subinhibitorischen Konzentrationen von Rifampicin, N.g.o. rasch seine Empfindlichkeit gegenüber diesem Antibiotikum verliert. Diese Tatsache muß unter dem Aspekt gesehen werden, daß auch im Rahmen klinischer Prüfungen mit Rifampicin bei Gonorrhö Versager mehr oder weniger regelmäßig beobachtet werden und daß in diesen Fällen nicht selten Gonokokkenstämme mit einer MHK von bis zu 1 µg/ml isoliert werden (7,9).

Von daher dürfte die Situation ähnlich sein wie zu Beginn der Sulfonamidära, entsprechende Implikationen für eine breite Anwendung von Rifampicin im klinischen Alltag dürften gerechtfertigt sein.

Bei Penicillin G erreichten 3 der 5 eingesetzten Stämme eine MHK ≥ 1 µg/ml, d.h. eine relative Resistenz, bei der klinisch Heilungsraten von unter 90% zu erwarten sind (5).

Insgesamt war der relative Resistenzanstieg aber gering. Es ist das relativ hohe Ausgangsniveau der MHK-Werte heutiger Gonokokkenstämme gegenüber Penicillin in Rechnung zu stellen.

Gesamthaft läßt sich sagen, daß die relativ geringe Resistenzsteigerung im vorliegenden in vitro-Modell parallel geht mit dem äußerst langsamen Resistenzanstieg der Gonokokken gegenüber Penicillin im Rahmen der jahrzehntelangen klinischen Anwendung.

Bei den neuen Cephalosporinen Cefotiam und Ceftrizoxim stellt sich von den Ausgangs-MHK-Werten die Situation durchaus unterschiedlich gegenüber der bei Penicillin dar. Die im Rahmen klinischer Untersuchungen (11,12) gefundenen MHK-Werte liegen insgesamt sehr niedrig. Angesichts der hier gefundenen nur diskreten Steigerung der Resistenz in vitro bei wiederholter Exposition gegenüber subinhibitorischen Konzentrationen läßt sich von daher erwarten, daß auch unter breiter Anwendung von Cefotiam und Ceftrizoxim bei Gonorrhö höchstens mit einem langsamen Anstieg der Gonokokkenresistenz gegenüber diesen Antibiotika zu rechnen ist.

4.3. Schlußfolgerungen

Die wiederholte Exposition von Gonokokkenstämmen gegenüber maximalen subinhibitorischen Konzentrationen von Antibiotika im flüssigen Medium stellt eine geeignete in vitro-Methode dar, um Aufschluß zu geben über die eventuelle Resistenzentwicklung im Feldversuch bei breiter klinischer Anwendung dieser Antibiotika bei Gonorrhö. Speziell unter dem Blickwinkel der neuen Cephalosporine läßt sich aus den mit der vorliegenden Untersuchungsmethode gewonnenen Ergebnissen ableiten, daß auch bei breitem klinischem Einsatz dieser Antibiotikaklasse nur in relativ langen Zeiträumen mit einer langsamen Resistenzsteigerung zu rechnen sein dürfte.

5 ZUSAMMENFASSUNG

5 N.go.-Stämme werden 25mal in flüssigem Medium gegenüber maximalen subinhibitorischen Konzentrationen verschiedener Antibiotika exponiert.

Gegenüber Rifampicin erreichen alle Stämme rasch eine völlige Resistenz (facultative one step type der Resistenzsteigerung).

Bei Exposition gegenüber Penicillin werden 3 der 5 eingesetzten Stämme relativ resistent in dem Sinne, daß ihre MHK $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ ist; vor dem Hintergrund der Ausgangs-MHK-Werte ist der Resistenzanstieg aber nur als relativ gering anzusehen.

Die Entwicklung der bakteriellen Resistenz bei Exposition gegenüber Cefotiam und Ceftizoxim ist dem Wesen nach ähnlich wie bei Penicillin G (multi-step-type der Resistenzsteigerung). Wohl vor dem Hintergrund der äußerst niedrigen Ausgangs-MHK-Werte ist es zu sehen, daß anders als bei Penicillin G keiner der eingesetzten Stämme auch nur relativ resistent gegenüber Cefotiam und Ceftizoxim wird.

Die Situation bei Rifampicin stellt sich völlig anders dar ($p \leq 0,05$), hier kommt es zu einer raschen Resistenzsteigerung vom facultative-one-step-type. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Beta-Lactam-Antibiotika sind demgegenüber als nicht signifikant aufzufassen ($p \geq 0,05$). Während im Hinblick auf die vorliegenden Untersuchungsergebnisse von einer breiten Anwendung von Rifampicin bei der Gonorrhö abzuraten ist, braucht bei allgemeiner Einführung der neuen Cephalosporine in die Behandlung der Gonorrhö nicht mit einem raschen Resistenzanstieg gerechnet zu werden.

6 LITERATUR

1. Alergant C.D. (1958)
Streptomycin resistant gonorrhoea.
Brit. J. Vener. Dis. 34: 36.41
2. Ashford W.A., Golash R.G. (1976)
Penicillinase-producing Neisseria gonorrhoeae.
Lancet ii: 657-658
3. Bahn J.M., Ackerman H., Carpenter C.M. (1945)
Development in vitro of penicillin-resistant strains of the gonococcus.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 58: 21-24
4. Brookes R., Heden C.G. (1976)
Dense Culture of Neisseria gonorrhoeae in liquid Medium.
Appl. Microbiol. 15: 219-223
5. Brown S., Biddle J., Warnnissorn T., Panikabutra K., Traisupa A. (1982)
Antimicrobial resistance of Neisseria gonorrhoeae in Bangkok: Is single-drug treatment passe?
Lancet 2: 1366-1368
6. Campbell D.J. (1944)
Gonorrhoea in North Africa and Central Mediterranean.
Brit. Med. J. 2: 44-47
7. Cobbold R.J.C., Morrison G.D., Willcox R.R. (1968)
Treatment of Gonorrhoea with Single Oral Doses of Rifampicin.
Brit. Med. J. 4: 681-682

8. Hafiz S., McEntegart M.G. (1976)
Prolonged survival of *Neisseria gonorrhoeae*
in a new liquid medium.
Brit. J. Vener. Dis. 52: 381-383
9. Hopsu-Havu V.K., Helander I. (1972)
Rifampicin in the Treatment of Acute Gonorrhoea.
Zeitschr. Hautkr. 47: 441-444
10. Kortting H.C. (1984)
In vitro Susceptibility of Recent Isolates
of *Neisseria gonorrhoeae* to Cephalosporins of
Different Generations and Penicillin G: A comparative
Evaluation.
Dermatologica 168: 67-72
11. Kortting H.C., Neubert U. (1984)
Susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to
ceftizoxime in vitro and in vivo.
Chemotherapy 30: 322-327
12. Kortting H.C., Neubert U.
Treatment of gonorrhoeae with Cefotiam: Activity
in vitro and results of a 1g single-dose regimen.
Dermatologica, in press
13. Kortting H.C., Behrendt H., Roth K.H., Neubert U.
(1984)
Repeated Exposition to Subinhibitory Concen-
trations of Antibiotic in Vitro readily decreases
Rifampicin, but not to the New Cephalosporins
and Penicillin G.
Chemotherapy 30: 366-372

14. Miller C.P., Bohnhoff J. (1945)
Studies on the action of penicillin.
IV. Development of penicillin resistance by
gonococcus.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 60: 354-356
15. Morse S.H., Vaughan P., Golluster D.,
Iglewski B.H. (1976)
Inhibition of *Neisseria gonorrhoeae* by a
Bacteriocin from *Pseudomonas aeruginosa*.
Antimicrob. Ag. Chemother. 10: 354-362
16. Naumann P. (1966)
Bakteriologische und pharmakologische Eigen-
schaften der neuen Cephalosporin-Antibiotika.
Arzneimittelforsch. 16: 818-825
17. Phillips J. (1976)
Beta-Lactamase-producing penicillin-resistant
gonococcus.
Lancet ii: 656-657
18. Röckl H. (1959)
Nimmt die Penicillin-Empfindlichkeit der
Gonokokken ab?
Münch. Med. Wschr. 16: 708-712

19. Thabaut A., Durosoir J.-L., Saliou P. (1981)
La sensibilite de Neisseria gonorrhoeae aux
antibiotiques: considerations methodologiques.
Bull. Org. Mond. Santé 59: 561-566
20. Tornsberry C., Hill B.C., Swenson J.M.,
McDougal L.K. (1983)
Rifampicin: Spectrum of Antibacterial Activity.
Rev. Infect. Dis. 5, suppl. 3: 412-417
21. Zinsser R. (1960)
Microbiology: pp. 91-96, Appleton, Century, Crafts,
New York

L E B E N S L A U F

Am 25.01.1959 wurde ich als erstes Kind von Dr.med. Walter Beckenkamp und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Mayrhofer, in Fürstenzell geboren.

Von 1965 - 1968 besuchte ich die Volksschule Bad Höhenstadt
von 1968 - 1969 die Heimvolksschule der Englischen Fräulein in Fürstenstein und
von 1969 -1978 das Maristengymnasium in Fürstenzell, wo ich 1978 das Abitur bestand.

Im Sommersemester 1979 begann ich mein Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München.
Im Sommer 1981 bestand ich das Physikum;
im Sommer 1982 den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung.

Meine Dissertation begann ich im Wintersemester 1983/84 bei Herrn OA Dr.med. habil. H.C.Korting in der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München.

Den 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung legte ich im Sommer 1984 ab.

Meine Ausbildung im praktischen Jahr entfiel auf je ein Tertial Innere Medizin im Krankenhauszweckverband Augsburg, Chirurgie im Krankenhaus Neuperlach und Gynäkologie in der Frauenklinik der Universität in der Maistraße in München.

Mit Bestehen des 3. Staatsexamens im Herbst 1985 schloß ich mein Studium ab.

Meine Approbation erhielt ich im November 1985.

Seit 01. Januar 1986 bin ich als Assistenzarzt im
Kreis Krankenhaus Fürstenzell tätig.

Danksagung

Herrn Prof.Dr.med. Dr.h.c. O. Braun-Falco danke ich für die gebotene Möglichkeit zur Bearbeitung dieses Themas an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Herrn OA Dr.med. habil. H.C. Korting gilt mein besonderer Dank für wertvolle Unterstützung durch Anleitung und Diskussion.

Herzlich danken möchte ich den Mitarbeitern des bakteriologischen und serologischen Labors für die Beratung in technischen Fragen.

